

**CARACTERISTIQUES MICROBIOLOGIQUES,
IMPORTANCE CLINIQUE
ET SUSCEPTIBILITE AUX AMINOGLYCOSIDES
DE STAPHYLOCOQUES DORES
METHICILLINO-RESISTANTS Isoles
A L'HOPITAL CANTONAL DE GENEVE**

THESE

présentée à la faculté de médecine de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de docteur en médecine

par

Jitta DIALDAS

de

Genève

Thèse No 3683

GENEVE
Editions Médecine et Hygiène
1978



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545901_0080

**CARACTERISTIQUES MICROBIOLOGIQUES,
IMPORTANCE CLINIQUE
ET SUSCEPTIBILITE AUX AMINOGLYCOSIDES
DE STAPHYLOCOQUES DORES
METHICILLINO-RESISTANTS ISOLES
A L'HOPITAL CANTONAL DE GENEVE**

THESE

présentée à la faculté de médecine de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de docteur en médecine

par

Jitta DIALDAS

de

Genève

Thèse No 3683

GENEVE
Editions Médecine et Hygiène
1978

La faculté de médecine, sur le préavis du professeur Francis Waldvogel, autorise l'impression de la présente thèse, sans prétendre par là émettre d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

Genève, le 18 juillet 1978

Le doyen :
André Cruchaud

Thèse No 3683



Ce travail est paru sous une forme légèrement modifiée : 'Caractéristiques microbiologiques et importance clinique de staphylocoques dorés méthicillino-résistants isolés, à l'Hôpital cantonal de Genève, en 1974-1975', par J. Djalas, M. Rylander et F.A. Waldvogel, dans "Médecins et maladies infectieuses", 1978, 4, p. 132-139.

J'exprime ma profonde reconnaissance au professeur A.F. Muller, pour le bonheur d'apprendre, au professeur F.A. Waldvogel, "générateur" de ce travail, au docteur Margareth Rylander, pour sa méticuleuse et charmante collaboration, dans l'élaboration des données bactériologiques de ce travail, et à Françoise Michaud, pour son exquise participation.

Je remercie les directeurs et collaborateurs des Services : du Département de médecine, de chirurgie, d'orthopédie, de neurochirurgie, d'oto-rhino-laryngologie, de rhumatologie, de gériatrie, de psychiatrie et de pédiatrie, qui ont mis à ma disposition les divers documents cliniques analysés dans cette thèse.

A MES PARENTS

1. INTRODUCTION

La découverte, dans les années 60, de staphylocoques dorés résistants à la méthicilline (SA-MR) (4,33,38,45) a suscité de nombreuses discussions concernant leurs caractéristiques microbiologiques, leur susceptibilité envers d'autres antibiotiques de découverte plus récente, ainsi que leur importance clinique et épidémiologique. Les données actuelles concernant leurs propriétés microbiologiques ont été récemment revues par Lacey (39).

Deux problèmes posés par ces microorganismes préoccupent particulièrement le clinicien : tout d'abord, bien que les souches SA-MR soient toutes sensibles à la vancomycine (9,10), le mode d'administration peu aisé de cet antibiotique a conduit plusieurs groupes à rechercher d'autres alternatives thérapeutiques (3,17,28,29,40-42,46,48). Celles-ci n'emportent cependant pas la conviction ni sur le plan clinique, ni sur le plan expérimental. En particulier, l'efficacité in vitro et in vivo de la gamme des nouveaux aminoglycosides est encore mal définie. D'autre part, de nombreux auteurs ont insisté sur les variations épidémiologiques importantes dans la fréquence d'isolement des SA-MR ainsi que sur leur importance clinique mal connue (26,32,34,43,44). De ce fait, la prévalence de ces souches, de même que leurs répercussions cliniques, devraient être établies séparément dans chaque centre hospitalier.

Le travail que nous avons entrepris poursuivait deux buts : d'une part, établir par une enquête prospective la fréquence d'isolement de SA-MR dans notre centre hospitalier, d'en préciser les conditions d'apparition ainsi que les manifestations cliniques; d'autre part, de déterminer la susceptibilité de ces souches envers des antibiotiques réputés efficaces, tels que vancomycine et aminoglycosides, afin d'établir si l'un des ces antibiotiques constituait un traitement de choix dans les infections à SA-MR.

2. MATERIEL ET METHODES

2.1. Bactériologie

L'étude, effectuée sur une période de six mois en 1974, a porté sur 45 isollements provenant de trente-sept malades hospi-

talisés à l'Hôpital cantonal de Genève. Les isoléments présentaient les caractéristiques habituelles de staphylocoques dorés (51). Ils étaient reconnus méthicillino-résistants selon les tests de diffusion habituels sur gélose de Mueller-Hinton (23,49). La résistance à la méthicilline a été en outre documentée dans chaque cas par la croissance homogène de la souche en présence d'un disque de méthicilline (10 µg) et de céphalexine (30 µg) à 30°C (1,21,23), ainsi que par la résistance totale envers la méthicilline en gélose au sang contenant 5 % de NaCl (5,23); elle a été enfin confirmée par la méthode de dilution en gélose. La majorité des SA-MR ont été phage-typisés selon la méthode décrite par Blair et coll. (11) : les différentes souches testées appartenaient toutes au groupe III, confirmant les observations de Benner et coll. (10). Certaines souches isolées furent également sérotypisées par la méthode de Pillet (20) : ici également, l'appartenance au sérotype III ou exceptionnellement 18 a confirmé les observations préalables (20).

Dans la partie expérimentale de ce travail, les 45 souches isolées à l'Hôpital cantonal de Genève ont été comparées à 28 souches de SA-MR obtenues d'Australie (2), du Danemark (1), d'Angleterre (8), de Hongrie (1), de Suède (3), de Suisse (3), des Etats-Unis (3) et d'Allemagne(7).

2.2. Antibiogrammes

Les concentrations minimales inhibitrices (CMI) des 73 souches susnommées envers la sisomycine, la tobramycine, la gentamicine et la vancomycine, ont été déterminées par la méthode de dilution en gélose (8,9). Les milieux utilisés comprenaient une gélose Mueller-Hinton (Difco) et ASM (ABiodisk, Stockholm, Suède).

2.3. Patients et critères d'infection

Les dossiers de 37 patients présentant au moins à une reprise une culture positive pour un SA-MR ont été revus quant à leurs données cliniques, épidémiologiques, biologiques et bactériologiques. Etait considéré comme témoignant d'une infection des voies respiratoires, tout prélèvement présentant une croissance abondante de staphylocoques dorés, lorsqu'il provenait d'un patient présentant des signes cliniques (fièvre, sécrétions purulentes) et radiologiques (opacités) d'infection respiratoire. Des critères cliniques analogues furent utilisés pour la documentation d'infections cutanées ou de

plaies opératoires; toute culture d'urine présentant plus de 10^5 germes/ml a été considérée comme infection urinaire quelles qu'en soient les manifestations cliniques. Enfin, toute hémoculture positive pour un SA-MR en présence d'un état fébrile fut considérée comme témoin d'une infection systémique.

3. RESULTATS

3.1. Résultats microbiologiques

Les tableaux 1 et 2 comparent la susceptibilité de souches genevoises de SA-MR envers la sisomycine, la tobramycine, la gentamicine et la vancomycine à celle des souches de contrôle. Quelques faits intéressants se dégagent de ces tableaux : tout d'abord, tant les souches isolées à Genève que les souches-témoins révèlent une susceptibilité envers ces antibiotiques à des concentrations facilement atteignables : en effet, les CMI-s ne dépassent pas $2 \mu\text{g/ml}$ pour aucun de ces antibiotiques. D'autre part, ces tableaux permettent de réaliser que le collectif de microorganismes isolés à l'Hôpital cantonal de Genève ne diffère en aucune mesure d'une collection de souches-témoins quant à sa sensibilité aux aminoglycosides ainsi qu'à la vancomycine : les CMI-s mesurées par différents antibiotiques sont sensiblement égales pour les deux collectifs testés, avec une légère préférence pour la sisomycine et la tobramycine dans le tableau 1 et pour la gentamicine dans le tableau 2. Ceci est un premier argument en défaveur de la présence d'une souche endémique unique dans notre région. Enfin, les deux tableaux montrent des différences importantes dans les CMI-s mesurées pour les mêmes souches de SA-MR selon le milieu de culture utilisé.

Nous pouvons donc conclure de ce résultat que notre collectif de SA-MR ne présente pas de particularité par rapport à d'autres souches en ce qui concerne les CMI-s, et que les différents aminoglycosides testés ainsi que la vancomycine, ont un pouvoir antibactérien sensiblement égal et facilement atteignable envers toutes ces souches. Par contre, le milieu choisi pour les antibiogrammes modifie globalement et de façon importante les valeurs des CMI-s.

Tableau 1

COMPARAISON DE LA CONCENTRATION MINIMALE INHIBITRICE (CMI) DE DIFFERENTS ANTIBIOTIQUES ENVERS 45 SOUCHES DE STAPHYLOCOQUES DORES RESISTANTS A LA METHICILLINE (SA-MR) ISOLEES A GENEVE ET
/ ENVERS 28 SOUCHES D'ORIGINE DIVERSE

(Gélose de Mueller-Hinton Difco; CMI exprimée en g/ml d'antibiotique)

A) SA-MR isolés à Genève

B) SA-MR d'origine diverse

Antibiotique	Concentration µg/ml					Concentration µg/ml				
	2.0	1.0	0.5	0.25	0.125	2.0	1.0	0.5	0.25	0.125
Sisomycine	-	-	-	31*	14	-	-	-	15	13
Tobramycine	-	-	11	31	3	-	-	2	20	6
Gentamicine	-	-	21	24	-	-	-	16	12	-
Vancomycine	-	41	4	-	-	-	23	5	-	-

* Nombre de souches

Tableau 2

COMPARAISON DE LA CMI DE DIFFERENTS ANTIBIOTIQUES ENVERS 45 SOUCHES DE SA-MR ISOLEES A GENEVE ET 28 SOUCHES DE SA-MR D'ORIGINE
DIVERSE

(Gélose Antibiotic Sensitivity Medium ABiodisk)

A) SA-MR ISOLEES A GENEVE

B) SA-MR D'ORIGINE DIVERSE

Antibiotique	Concentration µg/ml					Concentration µg/ml				
	2.0	1.0	0.5	0.25	0.125	2.0	1.0	0.5	0.25	0.125
Sisomycine	8	37	-	-	-	11	17	-	-	-
Tobramycine	32	12	1	-	-	17	11	-	-	-
Gentamicine	-	-	11	34	-	-	-	9	17	2
Vancomycine	-	39	6	-	-	-	18	10	-	-

3.2. Données cliniques

3.2.1. Généralités : Sur les 37 patients étudiés dans ce travail, vingt-deux étaient des hommes (âge moyen soixante-cinq ans), douze des femmes (âge moyen quarante-huit ans) et trois des enfants. Vingt patients séjournaient dans les Services d'Orthopédie, Chirurgie, Neurochirurgie; six en Médecine; trois en Pédiatrie; quatre en Oto-Rhino-Laryngologie; les autres quatre en Rhumatologie, Gériatrie et Psychiatrie. L'âge n'était qu'un des facteurs habituellement responsables du développement d'infections bactériennes inhabituelles : en effet, de nombreux patients présentaient une affection sous-jacente débilatante, huit étant porteurs d'une néoplasie évolutive, sept d'un diabète, seize d'une autre affection médicale (insuffisance cardiaque, hypertension, embolies pulmonaires); vingt-et-un patients présentaient une autre infection (dont onze à un site où sera isolé par la suite le SA-MR); 27 des trente-sept patients étaient porteurs d'un corps étranger (cathéter intraveineux, drain, matériel d'ostéosynthèse, sonde urinaire, canule trachéale). Enfin, dix-sept patients avaient été soumis dans les trois semaines qui précédaient à une intervention chirurgicale.

3.2.2. Délai entre la date d'admission et l'isolement staphylocoque méthicillino-résistant : Bien qu'il ait été suggéré que l'émergence de souches résistantes soit le plus souvent la conséquence d'une hospitalisation prolongée, cinq de nos patients ayant vécu dans des conditions épidémiologiques extrahospitalières différentes, présentaient une culture positive pour un SA-MR déjà le jour de l'admission (tableau 3). Ces cinq patients n'avaient pas été hospitalisés au préalable et furent admis dans cinq Services différents. Chez 14 patients, la souche fut isolée après moins d'une semaine d'hospitalisation, dix fois en première culture. Il s'avère ainsi que les staphylocoques méthicillino-résistants se retrouvent également dans le milieu extrahospitalier (25) ou peuvent coloniser très précocement des patients présentant une affection débilatante.

3.3. Corrélation entre données microbiologiques et observations cliniques

3.3.1. Site des prélèvements présentant une culture positive pour SA-MR : Le tableau 4 résume les sites desquels des SA-MR ont été isolés, sans tenir compte de l'interprétation clinique du résultat bactériologique. Nous voyons que dans

Tableau 3

DELAI ENTRE L'ADMISSION DU PATIENT ET L'ISOLEMENT D'UNE SOUCHE
DE SA-MR

Délai	Nombre de cas positifs pour SA-MR	SA-MR correspondant à lère injection/colonisation
< 1 jour (admission)	5	5
1-6 jours après admission	9	5
7-28 jours après admission	9	5
29-90 jours après admission	9	2
Plus de 90 jours après admission	5	2

près de la moitié des cas, les souches de SA-MR étaient isolées en culture pure. Notons d'autre part que les prélèvements cutanés postopératoires et trachéobronchiques étaient très fréquemment mixtes, même en combinaison occasionnelle avec des staphylocoques sensibles à la méthi-cilline; cette constatation souligne la difficulté d'interprétation de tels résultats. Un tel problème d'interprétation ne se posait évidemment pas en cas d'hémocultures positives, puisque huit sur dix d'entre elles ne contenaient pas d'autres microorganismes que le SA-MR.

3.3.2. Interprétation clinique des résultats microbiologiques :

La découverte dans un prélèvement humain d'un microorganisme rare et à caractéristiques biologiques inhabituelles, pose toujours le problème de l'interprétation de son importance clinique : une telle question ne peut être résolue qu'en tentant d'établir une corrélation entre l'analyse microbiologique d'une part et les éléments cliniques signant une infection d'autre part. Les critères selon lesquels les infections ont été définies ont été énumérés ci-dessus, et les résultats résumés dans le tableau 5. De ces chiffres, nous pouvons déduire que plus de la moitié des

Tableau 4

SITE DES PRELEVEMENTS CHEZ 37 PATIENTS A CULTURE(S) POSITIVE(S)
POUR SA-MR

Site du prélèvement	Nombre de sites positifs	Nombre de cultures effectuées	Dont culture pure de SA-MR	Dont culture mixte de SA-MR
Sang	6	10	8	2*
Urine	5	5	2	3**
Selles	1	1	1	0
Sécrétions trachéobronchiques	15	18	7	11***
Plaies opératoires, drains	12	33	20	13****
Lésions cutanées, brûlures, etc.	7	17	3	14*****
Total	46 Sites positifs	84 cultures positives	41/84 cultures pures	43/84 cultures mixtes

* Klebsiella, Streptococcus species

** Une culture avec S. doré méthicilline-sensible, les autres avec Klebsiella species, S. faecalis

*** Pneumocoques, S. doré méthicilline-sensible, bâtonnets Gram négatif.

**** Bâtonnets Gram négatif

***** S. doré méthicilline-sensible, bâtonnets Gram négatif.

prélèvements présentant une croissance de SA-MR provenaient de sites qui ne présentaient pas de signes infectieux; il s'agissait en particulier de cultures d'expectorations, de frottis de nez/gorge et de plaies. Ces patients présentaient donc uniquement une colonisation asymptomatique. En revanche, les cultures suivantes étaient associées à une infection dans un pourcentage élevé de cas : hémocultures (83 %), cultures d'expectorations (50 %) et de plaies opératoires (33 %). Il est à noter que ces

Tableau 5

INTERPRETATION CLINIQUE DES CULTURES POSITIVES POUR SA-MR EN
FONCTION DU SITE DE PRELEVEMENT

Site du prélèvement	Nombre de sites positifs	Avec signes infectieux	Sans signes infectieux
Hémocultures	6	1	5
Urines	5	4	1
Selles	1	0	1
Expectorations	10	5	5
Frottis nez/gorge	5	3	2
Plaie opératoire	12	8	4
Lésion cutanée (brûlures, etc.)	7	5	2
Total sites de prélèvement	46	26	20

Tableau 6

CULTURES POSITIVES POUR SA-MR EN FONCTION DE LA DUREE D'HOSPITALISATION

Durée de l'hospitalisation	Nombre de patients avec prélèvement positif	Patients	
		Asymptomatiques	Symptomatiques
0*	5	3	2
1-6 j.	9	6	3
7-28 j.	9	3	6
29-90 j.	9	8	1
> 90 j.	5	3	2

deux derniers sites de prélèvement, même lorsqu'infectés, présentaient souvent des cultures mixtes. Il semble donc que lors de l'interprétation clinique d'une culture positive pour SA-MR, le site de prélèvement est plus utile que la pureté de la culture. Signalons enfin la létalité élevée des cas symptomatiques, en particulier lors d'infection respiratoire (40 %) ou systémique (33 %).

Enfin, le tableau 6 montre que c'est surtout pendant les quatre premières semaines d'une hospitalisation que les prélèvements positifs pour SA-MR sont associés à une symptomatologie infectieuse (14/23 patients contre 3/14; 15/32 prélèvements contre 3/16, $p < 0.01$); dès la cinquième semaine, la majorité de ces organismes provenant surtout de plaies opératoires, sont isolés de patients asymptomatiques.

3.4. Décès et infections attribuées aux SA-MR

Il résulte des chiffres reproduits ci-dessus qu'il peut être parfois difficile d'évaluer le rôle pathogénique direct d'un SA-MR isolé chez un patient présentant d'autres problèmes cliniques. En fait, certains auteurs (12,26) lui ont uniquement attribué un rôle de saprophyte. Cependant, de nombreux cas à évolution fatale (2,10,14,31,37,50) attestent du pouvoir pathogène de cet organisme et permettent d'affirmer qu'il peut provoquer des infections à pronostic réservé. Dans notre série, cinq patients sur 14 infectés par des SA-MR ont présenté une évolution fatale attribuée à l'infection provoquée par ce microorganisme : il s'agissait de trois cas de bronchopneumonie abcédante, d'une péritonite abcédante après interventions chirurgicales multiples (cultures positives à partir du prélèvement rectal, des urines et des expectorations) ainsi que d'une endocardite aiguë (hémocultures et cultures du cathéter intraveineux, des lésions cutanées et d'expectorations positives).

Des neuf autres cas infectés mais à évolution favorable, deux présentaient une septicémie sur cathéter endoveineux guérie après élimination du corps étranger; deux - dont l'un avec une trachéostomie à demeure - présentaient une bronchopneumonie et trois des infections de plaies secondaires à une amputation ou à un traumatisme. Ce groupe étant très hétérogène et les traitements antibiotiques ayant été très variés, il est impossible d'en tirer des conclusions quant à l'efficacité du traitement antibactérien spécifique.

4. DISCUSSION

Cette étude prospective, réalisée sur six mois dans un hôpital universitaire de plus de mille lits, a permis l'isolement de SA-MR chez trente-sept patients. La résistance de ces souches à la méthicilline, suggérée par le premier antibiogramme de routine, a été mise en évidence par des techniques et selon des critères bien établis (8,22,23) et a été confirmée par la croissance de la souche suspecte sur gélose au sang contenant des concentrations croissantes de méthicilline et supérieures à 12.5 µg/ml.

Il est important de souligner que cette étude, malgré son caractère prospectif, était incomplète en ce sens qu'elle ne prétendait pas donner une notion de la prévalence des SA-MR de notre hôpital : en effet, seuls les patients suspects d'infection ont été soumis à un examen bactériologique, et il est donc vraisemblable que le nombre de prélèvements positifs pour des SA-MR aurait été largement plus élevé si les analyses bactériologiques avaient été étendues systématiquement à tout patient hospitalisé, quels que soient ses symptômes. En dépit de cette restriction, la mise en évidence d'un SA-MR à 45 reprises pendant une période de six mois témoigne de l'importance épidémiologique de ces microorganismes.

Dans ce travail, nous avons essayé de déterminer l'importance clinique de la découverte d'un SA-MR dans un prélèvement bactériologique suspect et d'en évaluer les données microbiologiques à la lumière de celle d'autres séries publiées (19,31,37,41,47). Une telle comparaison n'est valable que si les microorganismes isolés présentent des caractéristiques taxonomiques et biologiques bien définies, semblables à celles utilisées dans d'autres séries, et s'ils n'appartiennent pas tous à une même souche endémique, isolée à de nombreuses reprises chez différents malades. Le premier postulat est rempli par les critères taxonomiques utilisés ainsi que par l'analyse comparative de la susceptibilité antibiotique des microorganismes isolés : en effet, notre collectif a été sélectionné selon des critères multiples et stricts de reconnaissance de méthicilline-résistance; or, les microorganismes ainsi sélectionnés ont présenté les mêmes sensibilités envers les aminoglycosides et la vancomycine qu'une collection de souches de références et qu'une étude publiée en 1969 par Hoeprich (30). Cette étude de susceptibilité aux antibiotiques montre en outre que les concentrations minimales inhibitrices de ces agents anti-infectieux peuvent être facilement atteintes chez l'homme avec

les dosages généralement prescrits, mais ne donne pas d'information quant à leur efficacité clinique. Le deuxième postulat est plus difficile à remplir, puisque la reconnaissance de plusieurs souches de SA-MR dans notre collectif n'est pas évidente à la lumière de nos données bactériologiques. En effet, la majorité de nos microorganismes appartenaient au groupe phagique III et au sérotype 18. Si cette constatation est bien conforme aux observations faites précédemment (9,20), elle ne permet cependant pas de conclure à la présence d'une multiplicité de souches dans notre collectif. Une telle évidence se trouve cependant dans les renseignements épidémiologiques obtenus dans notre enquête : en effet, nos trente-sept patients étaient hospitalisés dans cinq Services séparés sur le plan géographique et administratif, cinq de ces patients - chacun hospitalisé dans un Service différent - présentaient des SA-MR le jour de leur admission déjà. De telles observations excluent la possibilité d'une épidémie à point de départ unique et impliquent soit la présence de souches multiples (9,13,30), soit éventuellement l'existence d'une souche initialement unique, mais actuellement largement diffusée à un grand nombre d'individus, ubiquitaire et endémique (39,43).

Si l'intérêt bactériologique et épidémiologique des SA-MR a été souligné par de nombreux auteurs (18,43), leur importance clinique est encore difficile à préciser. Des données expérimentales soit chez l'animal (3,16,17,29), soit dans un système phagocytaire reconstitué (53) nous permettent de suspecter que les SA-MR sont de pathogénicité égale ou supérieure à celle de souches susceptibles à la méthicilline. D'autre part, notre étude montre que si l'isolement de SA-MR correspondait chez la moitié de nos patients à une simple colonisation sans signe d'infection active, il n'en était pas moins vrai que 14 patients sur trente-sept présentaient des symptômes d'infection indubitables attribuables à ce microorganisme. De plus, cinq de ces patients sont décédés de leur infection à SA-MR, ce qui représente une mortalité proche de 35 %. De telles évolutions défavorables ont également été signalées dans d'autres études cliniques (31,37,41) et attestent du rôle pathogénique indiscutable de ces organismes. Enfin, mentionnons que les septicémies et bronchopneumonies ont un décours particulièrement défavorable (9,41), constatations que nous retrouvons chez quatre de nos cinq malades décédés.

Le clinicien confronté avec un résultat bactériologique montrant la présence de SA-MR au niveau d'un site suspect d'infection n'a pas la tâche facile lorsqu'il doit définir son attitude thérapeutique : en effet, il lui manque souvent des critères objectifs lui permettant d'affirmer l'importance clinique du résultat bac-

tériologique obtenu; de plus, même si l'indication thérapeutique est évidente, dans certains cas, le choix de l'antibiotique représente un autre dilemne, puisque aucun d'entre eux n'a fait ses preuves d'efficacité et que même la méthicilline a été préconisée dans de tels cas (40), en vertu de l'hétérogénéité de cette résistance.

L'importance clinique d'un SA-MR retrouvé dans un prélèvement bactériologique est donc difficile à déterminer. Une telle tentative d'interprétation a été entreprise dans notre étude et a montré que la présence de ces microorganismes en culture pure dans un prélèvement n'était pas un critère d'infection satisfaisant, comme en témoigne la prévalence élevée d'infections mixtes tant dans notre série que dans celle de Hone (31). Par contre, l'isolement de SA-MR dans le sang ou les expectorations (en culture pure ou mixte) était associé à un taux significatif d'infections lorsque comparé aux autres sites de prélèvement. Enfin, il semblait que l'isolement d'un SA-MR dans les quatre premières semaines qui suivent l'hospitalisation était plus fréquemment associé à une infection que l'isolement tardif, ce dernier correspondant souvent à des contaminations de plaies opératoires sans traduction clinique.

L'efficacité in vitro de la vancomycine et des aminoglycosides semble évidente si l'on se rapporte à nos résultats expérimentaux. Cependant, la vancomycine est d'utilisation malaisée en clinique, et les aminoglycosides n'ont guère fait leur preuve comme antibiotiques de choix dans les infections staphylococciques. Notre étude clinique ne portant que sur quatorze patients symptomatiques, ne permet évidemment pas de tirer des conclusions quant à l'efficacité des différents antibiotiques utilisés. Même si des études soit expérimentales (3,16,17,29), soit cliniques (10,15,24,42,48) ont démontré à de multiples reprises l'effet bactéricide incomplet des pénicillines semi-synthétiques ou des céphalosporines, la controverse au sujet du traitement à la méthicilline n'est pas close (40). Vu la résistance extrêmement hétérogène de ces souches (30), il semble judicieux d'utiliser deux antibiotiques à action bactéricide sur chacune des deux sous-populations, tels que la méthicilline combinée à un aminoglycoside. Une telle attitude thérapeutique se justifierait tant sur le plan théorique que sur le plan des résultats obtenus en microbiologie; elle correspondrait également à la tendance qui se dessine dans le traitement des infections expérimentales produites par des staphylocoques soit résistants, soit sensibles à la méthicilline (16,29).

BIBLIOGRAPHIE

1. ANNEAR D.I. - The effect of temperature on resistance of Staphylococcus aureus to methicillin and some other antibiotics. Med. J. Australia, 1968, 1, 444-446.
2. AYLIFFE G.A.J. et BARBER M. - Inactivation of benzylpenicillin and methicillin by hospital staphylococci. Brit. med. J., 1963, 1, 202-207.
3. AYLIFFE G.A.J., ANDREW J. et WILLIAMS J.D. - Methicillin-resistant Staphylococcus aureus. Lancet, 1974, 1, 573.
4. BARBER M. - Methicillin-resistant staphylococci. J. clin. Path., 1961, 14, 385-393.
5. BARBER M. - Naturally occurring methicillin-resistant staphylococci. J. gén. Microbiol., 1964, 35, 183-190.
6. BARRETT F.F., CASEY J.I., WILCOX C. et FINLAND M. - Bacteriophage types and antibiotic susceptibility of Staphylococcus aureus. Boston City Hospital, 1967. Arch. int. Med., 1970, 125, 867-873.
7. BARRETT F.F., McGEHEE R.F. Jr. et FINLAND M. - Methicillin-resistant Staphylococcus aureus at Boston City Hospital. N. Engl. J. Med., 1968, 279, 441-448.
8. BAUER A.W., KIRBY W.M.M., SHERRIS J.C. et TURCK M. - Antibiotic susceptibility testing by a standardized single disc method. Am. J. clin. Path., 1966, 45, 493-496.
9. BENNER E.J. et MORTHLAND V. - Methicillin-resistant Staphylococcus aureus. N. Engl. J. Med., 1967, 277, 678-680.
10. BENNER E.J. et KAYSER F.H. - Growing clinical significance of methicillin-resistant Staphylococcus aureus. Lancet, 1968, 2, 741-744.
11. BLAIR J.E. et WILLIAMS R.E. - Phage typing. Bull. Wld. Hlth. Org., 1961, 24, 771.
12. BOROWSKI J., KAMIENSKA K. et RUTECKA I. - Methicillin-resistant staphylococci. Brit. med. J., 1964, 1, 983.
13. BULGER R.J. et SHERRIS J.C. - Decreased incidence of antibiotic resistance among Staphylococcus aureus : a study in a University Hospital over a 9-year period. Ann. Int. Med., 1968, 69, 1099-1108.

14. BULGER R.J. - A methicillin-resistant strain of Staphylococcus aureus : clinical and laboratory experience. Ann. Int. Med., 1967, 67, 81-89.
15. BULGER R.J. - In vitro activity of cephalothin/kanamycin and methicillin/kanamycin combinations against methicillin-resistant Staphylococcus aureus. Lancet, 1967, 1, 17-19.
16. BULGER R.J., FEIGL P. et NIELSON K. - Comparison of treatment with several antibiotics in experimental infections due to methicillin-resistant Staphylococcus aureus. J. Infect. Dis., 1972, 126, 674-678.
17. BULGER R.J. - Methicillin-resistant staphylococci. Lancet, 1974, 1, 318-319.
18. BULOW P. - Staphylococci in danish hospitals during the last decade : factors influencing some properties of predominant epidemic strains. Ann. N.Y. Acad. Sci., 1971, 182, 21-39.
19. CHABBERT Y.A., BAUDENS J.G., ACAR J.F. et GERBAUD G.R. - La résistance naturelle des staphylocoques à la méthicilline et l'oxacilline. Rev. Franç. Et. clin. Biol., 1965, 10, 495-506.
20. CHABBERT Y.A. et PILLET J. - Correlation between methicillin resistance and serotype in staphylococcus. Nature, 1967, 213, 1137.
21. DYKE K.G.H. - Penicillinase production and intrinsic resistance to penicillins in methicillin-resistant cultures of Staphylococcus aureus. J. med. Microbiol., 1969, 2, 261-278.
22. DREW W.L., BARRY A.L., O'TOOLE R. et SHERRIS J.C. - Reliability of the Kirby-Bauer disc diffusion method for detecting methicillin-resistant strains of Staphylococcus aureus. Appl. Microbiol., 1972, 24, 240-247.
23. ERICSSON H.M. et SHERRIS J.C. - Antibiotic sensitivity testing: report of an international collaborative study. Acta Path. Microbiol. Scand., 1971, Section B., Suppl. 217.
24. ERIKSEN K.R. et ERICHSEN I. - Inactivation of methicillin, oxacillin, cloxacillin and cephalothin by staphylococcal penicillinase. Acta Path. Microbiol. Scand., 1964, 62, 399-408.
25. GOLDIE D.J., ALDER V.G. et GILLEPSIE W.A. - Changes in the drug resistance of Staphylococcus aureus in a non-hospital population during a 20-year period. J. clin. Path., 1971, 24, 44-47.
26. GRAVENKEMPER C.F., BRODIE J.L. et KIRBY W.M.M. - Resistance of coagulase-positive staphylococci to methicillin and oxacillin. J. Bacteriol., 1965, 89, 1005-1010.

27. HALLANDER H.O. et LAURELL G. - Epidemiological and clinical aspects of methicillin resistance and enterotoxin production in Staphylococcus aureus. Ann. N.Y. Acad. Sci., 1971, 182, 98-105.
28. HARDING J.W. - Infections due to methicillin-resistant strains of Staphylococcus pyogenes. J. clin. Path., 1963, 16, 268-270.
29. HEWITT J.H. et SANDERSON P.J. - Methicillin-resistant Staphylococcus aureus. Lancet, 1974, 1, 415-416.
30. HOEPRICH P.D., BENNER E.J. et KAYSER F.N. - Susceptibility of methicillin-resistant Staphylococcus aureus to 12 antimicrobial agents. Antimicrob. Ag. Chemother., 1969, 104-110.
31. HONE R. et KEANE C.T. - A clinical study of infections caused by methicillin-resistant staphylococcus. Infection, 1974, 2, 213-217.
32. JESSEN O., ROSENDAL K., BULOW P., FABER V. et ERIKSEN K.R. - Changing staphylococci and staphylococcal infections : a ten-year study of bacteria and cases of bacteremia. N. Engl. J. Med., 1969, 281, 627-635.
33. JEVONS M.P. - Celbenin-resistant staphylococci. Br. med. J., 1961, 1, 124.
34. JEVONS M.P., COE A.W. et PARKER M.T. - Methicillin resistance in staphylococci. Lancet, 1963, 1, 904-907.
35. KAYSER F.H., BENNER E.J., TROY R. et HOEPRICH P.D. - Mode of resistance against β -lactame antibiotics in staphylococci. Ann. N.Y. Acad. Sci., 1971, 182, 106-117.
36. KLASTERSKY J. - Antibiotic susceptibility of oxacillin-resistant staphylococci. Antimicrob. Ag. Chemother., 1972, 1, 441-446.
37. KLIMEK J.J., MARSIK F.J., BARTLETT R.C., WEIR B., SHEA P. et QUINTILIANI R. - Clinical, epidemiologic and bacteriologic observations of an outbreak of methicillin-resistant Staphylococcus aureus at a large community hospital. Am. J. Med., 1976, 61, 340.
38. KNOX R. et SMITH J.T. - The nature penicillin resistance in staphylococci. Lancet, 1961, 2, 520.
39. LACEY R.W. - Antibiotic resistance plasmids of Staphylococcus aureus and their clinical importance. Bacteriol. Rev., 1975, 39, 1-32.
40. LACEY R.W. - Can methicillin-resistant strains of Staphylococcus aureus be treated with methicillin? Lancet, 1974, 1, 83.

41. O'TOOLE R., DREW W.L., DAHLGREN B.J. et BEATY H.N. - An outbreak of methicillin-resistant Staphylococcus aureus infection: observation in hospital and nursing home. J. am. med. Ass., 1970, 213, 257-263.
42. PARKER M.T. et HEWITT J.H. - Methicillin resistance in Staphylococcus aureus. Lancet, 1970, 1, 800-804.
43. FLORDE J.J. et SHERRIS J.C. - Staphylococcal resistance to antibiotics : origin, measurement and epidemiology. Ann. N.Y. Acad. Sci., 1974, 236, 413-434.
44. RICHMOND A.S., SIMBERKOFF M.S., SCHAEFLER S. et RAHAL J.J. Jr. - Clinical isolation of oxacillin-resistant Staphylococcus aureus in New York City. 15th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, American Soc. Microbiol., 1975, abstract 154.
45. ROLINSON G.N. - Celbenin-resistant staphylococci. Br. med. J., 1961, 1, 125.
46. SABATH L.D., WALLACE S.J., BYERS K. et TOFTEGAARD I. - Resistance of Staphylococcus aureus to penicillins and cephalosporins : reversal of intrinsic resistance with some chelating agents. Ann. N.Y. Acad. Sci., 1974, 236, 435-443.
47. SIEGER B.E., LONG J.M., LINDBERG R.B. et PRUITT B.A. Jr. - Methicillin-resistant staphylococci in thermally injured patients : clinical aspects. 15th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, American Soc. Microbiol., 1975, abstract 152.
48. SKIRROW M.B. et ROGERS K.B. - Cloxacillin-resistant staphylococci in a children's hospital. J. clin. Path., 1971, 24, 48-52.
49. STEERS E., FOLTZ E.L. et GRAVES B.S. - An inocula replicating apparatus for routine testing of bacterial susceptibility to antibiotics. Antibiot. Chemother., 1959, 9, 307-311.
50. STEWART G.T. et HOLT R.J. - Evolution of natural resistance in the newer penicillins. Br. med. J., 1963, 1, 308-311.
51. SUTHERLAND R. et ROLINSON G.N. - Characteristics of methicillin-resistant staphylococci. J. Bacteriol., 1964, 87, 887-899.
52. TURNER G.C. et COX P.E. - Resistance to cloxacillin among hospital staphylococci. J. clin. Path., 1967, 20, 870-874.
53. VAUDAUX P. et WALDVOGEL F.A. - Pouvoir pathogène de staphylocoques dorés résistants à la méthicilline : étude in vitro. Schweiz. med. Wschr., 1976, 106, 1751-1754.

